

# 新生小動物に於ける負荷ビリルビン排泄に関する研究

著者	丸岡 稔
号	612
発行年	1970
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/18818">http://hdl.handle.net/10097/18818</a>

氏 名（本籍）  
まる 九      おか 岡      みのる 穂

学 位 の 種 類      医      学      博      士

学 位 記 番 号      医      第      6 1 2      号

学位授与年月日      昭 和 4 5 年 2 月 2 0 日

学位授与の要件      学位規則第 5 条第 2 項該当

最 終 学 歴      昭和 2 9 年 3 月  
東北大学医学部卒業

学 位 論 文 題 目      新生小動物に於ける負荷ビリルビン排泄に関する研究

（主 査）

論文審査委員    教授 九 嶋 勝 司    教授 荒 川 雅 男

教授 菊 地 吾 郎

# 論文内容要旨

## 1 緒 言

我々の調査によれば、小児の脳障害の中で最も大きな産科的因子は新生児期の核黄疸であり、その中でも血液型不適合に関するものよりは肝の未熟性によると考えられるものが大半を占めている。この肝の未熟性による核黄疸の予防には現在交換輸血のほかに決め手がない状態である。

したがって肝の未熟性を改善するもの、特にビリルビンの排泄促進に有効な薬物を探究する必要がある。今迄この方面の研究の進展しなかつた理由の一つに、新生児期の小動物にビリルビンを負荷することが困難であつたことが挙げられる。教室の北山は溶媒を工夫することにより、新生小動物の腹腔内にビリルビンを負荷することを可能にしたので、筆者はこれを利用して種々の負荷方法を検討し、又採血方法を工夫して新生ラットによる薬物の負荷ビリルビン排泄作用の検定法を考案し次の如き知見を得た。

## 2 実験材料及び実験方法

- 1) 実験動物として、Wistar系ラットの生後5～7日、体重7～10gのものが適当である。
- 2) 負荷に用いたビリルビンは、結晶ビリルビン ( $C_{33}H_{36}N_4O_6$ )
- 3) 溶媒は、北山の溶媒 ( $Na_2CO_3$  1.05g +  $NaCl$  0.85g/dl)
- 4) ビリルビン負荷は腹腔内注射により、負荷ビリルビンの量は0.5mgが適当であつた。
- 5) 採血方法は、一側の頸部切断により溢出する血液から分離した血清を用いた。
- 6) 測定方法、Evelyn-Malloy法、波長560mμで比色。
- 7) 検定する薬物の量は新生児臨床使用量の10～20倍程度とし、ビリルビン負荷と同時に原則として皮下に注射し、その後30分から6時間迄の5回に亘つてその影響を観察した。

## 3 実験成績

- 1) 負荷ビリルビンの血中に於ける変動は1時間目に最高に達し6時間目ではその後と大差がなかつた。
- 2) 用いた薬物のうち各時期に血清ビリルビン値の低下を見たものはACTH-Zと50%Glucose (腹腔内注射)であつた。
- 3) Predonisolone, Rinderonではむしろ高値を示した。

- 4) 一過性の低下をみたものは5% Glucose, UDPGAであつた。
- 5) Glycyron, Tioc tan, Thiolaではやや高い値を示した。
- 6) Guronsan, Orotansan, Pereston NはControlと殆んど差はなかつた。
- 7) Cytochronでは差が無く, ATP, DPNではControlより高い値を示した。
- 8) Borine Albuminについては, 腹腔内注射で著明な血中ビリルビン値の上昇を認め, 皮下注射では明らかな低下を認めた。このことは主としてAlbuminがビリルビンの血管内移行を促進したためと推定された。

#### 4 ビリルビン排泄効果実験の意義について

生理的に新生児黄疸を起こすことのない小動物を用いての実験がそのまま人間に応用されるとは限らないが, 種々の薬物の検定に際し何らかの指標を与えるものであることは確信できる。

今回の実験で血中ビリルビン値がControlに比し差があつたからと言つて直ちに排泄を促進したとか, 又は抑制したとかを結論づけることは出来ない。これは腹腔内注射という負荷法の一つの限界であつて, 腹腔内から血管内に吸収されていく過程が不明である以上投与された薬物がこの過程に何らかの形で影響を与えることも考えられる。しかし臨床的に効果のあるものが血清ビリルビン値の低下作用があることは一応本検査法がビリルビン排泄能をある程度示すものと考えねばならない。

## 審 査 結 果 の 要 旨

新生児高ビリルビン血症に対し、ビリルビンの排泄を促進する薬物をスクリーニングするための方法を開発しようとして、本研究を行った。

生後5～7日のWistar系ラット(体重7～10g)に、北山の溶媒に結晶ビリルビンを溶解し、1回負荷量がビリルビンで0.5mgに相当するようにして、腹腔内注入した。採血は一侧の頸部を切断したとき溢出する血液から行ない、これから血清を分離し、Evelyn-Malloy法により波長560m $\mu$ で比色した。

負荷後、ラット血中におけるビリルビンは次第に上昇し、1時間目に最高に達し、その後、6時間目まで減少し、その後は減少度が僅少であつた。何等の薬物も投与しなかつた場合の血中ビリルビン動態をもつてコントロールとして、被検薬物を皮下注射した場合のビリルビン動態と比較した。

1) ACTH-Z(0.5mg)と50%グルコース(0.1ml 腹腔内注射)例では明かに血清ビリルビン値の低下を来たした。

2) プレドニゾロン、リンデロンの注射例の血清ビリルビン値は却つて高値であつた。

3) 5%グルコース(0.3ml)UDPGA(0.2～0.5mg 腹腔注入)は血清ビリルビンを一時低下させた(1時間値のみ低下)。

4) グリチロン、チオクタン、チオラなどの注射では血清ビリルビンがやや高値を示した。

5) グロンサン、オロトンサン、ベレストンNの注射ではコントロールと差がなかつた。

6) テトクロンでは差がなく、ATP、DPNでは却つて血清ビリルビン値が高くなつた。

7) アルブミンは15mg皮下注射では血清ビリルビンを低下させたが、15mg腹腔内注入では却つて高くなつた。腹腔内のアルブミンはビリルビンの血中移行を促進するものと考えられる。

以上、高ビリルビン血症の治療薬をスクリーニングする新しい方法を開発したものであり、学位授与に値するものと判定した。